UNIVERSITÉ PARIS-SUD - FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS-SUD

Année 1973 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

LAINÉ Jean-Louis
né le 26 novembre 1942, à Lyon 4e

Présentée et soutenue publiquement le ..... 19.....

La Rifampicine et l'Ethambutol dans le traitement de la tuberculose pulmonaire commune :

Protocole et résultats d'une étude comparative randomisée

Le Président de Thèse : M. Le Professeur André MEYER

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542716_0009

UNIVERSITE PARIS-SUD - FACULTE DE MEDECINE PARIS-SUD

Année 1973 N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

LAINE Jean-Louis
né le 26 Novembre 1942, à LYON 4e

Présentée et soutenue publiquement le 19

LA RIFAMPICINE ET L'ETHAMBUTOL DANS LE TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE COMMUNE :

Protocole et résultats d'une étude comparative randomisée

Le Président de Thèse : M. Le Professeur André MEYER

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MES PARENTS,

Avec toute mon affection et
ma reconnaissance.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur André MEYER.

qui nous a fait l'honneur d'accepter
la Présidence de notre thèse,

qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de notre reconnaissance
et de notre profond respect.

A Monsieur le Docteur LE MELLETIER.

qui nous a inspiré ce sujet de
thèse, nous a constamment conseillé
et guidé au cours de son élaboration,

en témoignage de notre reconnaissance
et de notre respect.

PLAN

I - HISTORIQUE

II - ETAT ACTUEL DE LA QUESTION

III - METHODE
- 1 - Présentation
- 2 - Protocole
- 3 - Expression des résultats

IV - ETUDE DES MALADES RANDOMISES
- 1 - Présentation
- 2 - Caractéristiques générales
- 3 - Groupe I : Isoniazide-Rifampicine
- 4 - Groupe II : Isoniazide-Ethambutol
- 5 - Résultat global et comparatif

V - ETUDE DU GROUPE III NON RANDOMISE
- 1 - Présentation
- 2 - Composition
- 3 - Résultats

VI - COMMENTAIRES

VII - ETUDE RETROSPECTIVE

VIII - CONCLUSIONS

IX - BIBLIOGRAPHIE

HISTORIQUE

Pendant de nombreuses années, les règles hygiéno-diététiques (cure climatique et repos) et l'action mécanique sur les lésions (collapsothérapie) furent les éléments de base du traitement de la tuberculose.

Ni la tuberculinothérapie, ni les sels d'or n'avaient répondu aux espoirs qu'ils avaient suscités.

C'est à partir de 1935 avec la découverte des SULFAMIDES que s'ouvrit la voie de la chimiothérapie qui, accueillie d'abord avec scepticisme par la plupart des phtisiologues, allait s'imposer comme l'arme antituberculeuse essentielle.

En 1938, Rich et Follis observent que le SULFANILAMIDE a un pouvoir freinateur sur le développement de l'infection tuberculeuse du cobaye.

En 1938/40, Rist N., Bloch et Hamon, mettent en évidence l'action antituberculeuse de la DIAMINOPHENYLSULFONE dans l'infection tuberculeuse aviaire du lapin.

De 1940 à 1942, Feldmann, Hinshaw et collaborateurs étudient toute une série de SULFONES. Les différents dérivés expérimentés, bien que ne pouvant pas stériliser un organisme infecté, possèdent une indiscutable activité chez l'homme vis-à-vis du bacille de Koch.

En 1944, la découverte de la STREPTOMYCINE par Schatz, Bugie et Waksmann marque le début d'une ère nouvelle.

En quelques années des progrès considérables sont accomplis. Ils sont la conséquence de deux faits : d'une part, le mouvement d'idées et l'enthousiasme suscité par les découvertes successives des Sulfamides, de la Pénicilline et de la Streptomycine, d'autre part, l'extension et la transformation des méthodes de recherche

favorisées par le développement de l'industrie pharmaceutique.

Aussi trois courants principaux aboutiront rapidement :

- La recherche systématique de l'action inhibitrice des substances extraites des champignons du sol sur le bacille tuberculeux amènera la découverte, après celle de la Streptomycine, de la Viomycine, de la Cyclosérine et de la Kanamycine.

- L'étude de l'action de l'acide salicylique sur les échanges gazeux des bacilles tuberculeux aboutit à l'introduction en 1946 de l'Acide Para Amino Salicylique (Lehmann) qui avait été découvert en 1902. Ce P. A. S. qui, au demeurant, possède une activité faible, mérite notre attention car ce fut le premier produit de synthèse ayant une action antituberculeuse indiscutable avec une tolérance acceptable.

- Enfin, l'étude de la THIOSEMICARBAZONE (Domagk 1948) devait aboutir, après une étude systématique des corps présentant une parenté chimique avec elle, à une molécule dotée d'une activité exceptionnelle, l'ISONIAZIDE, Hydrazide de l'acide nicotinique dont la synthèse avait été réalisée en 1912.

On pouvait penser à l'époque que le problème du traitement de la tuberculose était résolu mais rapidement se révèlent deux notions fondamentales : l'apparition de souches résistantes et la nécessité d'une chimiothérapie initiale intense suivie d'un traitement d'entretien de longue durée.

C'est pourquoi les années suivantes voient la naissance de nombreuses drogues dites "de relais". La plupart d'entre elles, du fait, soit de leur résistance croisée, soit de leur tolérance très moyenne, voire de leur toxicité ou de leur faible activité, sont considérées comme secondaires et peu utilisées, à l'exception des THIOAMIDES (Rist, Grumbach, Libermann 1956) qui conservent une place importante dans notre arsenal antituberculeux.

Ces dix dernières années, une nouvelle étape est franchie avec deux corps qui justifient l'espoir mis en eux.

.../

Ce sont deux produits très différents l'un de l'autre.

- L'Ethambutol synthétisé par Wilkinson et collaborateurs en 1961, corps chimique de synthèse agissant électivement contre les mycobactéries.

- La Rifampicine, antibiotique isolé en 1965 par Maggi et collaborateurs, dont l'activité bactérienne, outre le bacille de Koch, s'étend à de nombreuses espèces à gram négatif et à gram positif aérobies et anaérobies.

La connaissance de leur pharmaco-dynamie est nécessaire si l'on veut les utiliser de manière convenable.

L'ETHAMBUTOL :

Molécule originale, linéaire, acyclique, sans analogie avec les autres antituberculeux utilisés.

Isomère dextrogyre du 2,2' (éthylène-diimino) di-1 Butanol, choisi parmi plus de 600 corps chimiques en expérimentation pour son activité et sa faible toxicité in vivo.

In vitro, il est bactériostatique à la concentration de 1 mcg/ml et bactéricide à celle de 5 mcg/ml pour la majorité des souches de bacilles humains et bovins et pour certaines mycobactéries atypiques.

Son activité a été confirmée in vivo par de nombreux travaux tant aux Etats-Unis qu'en Europe.

Après une prise buccale, son absorption s'effectue de façon variable par voie gastro-intestinale et de façon précoce. Il diffuse ensuite dans un premier temps au sein du secteur intravasculaire et se répartit dans les liquides extra-cellulaires et au sein des tissus.

.../

A ce propos, il semble établi que l'Ethambutol pénètre d'une manière préférentielle au niveau des hématies et que les concentrations érythrocytaires soient trois fois supérieures aux concentrations plasmatiques.

Son élimination est essentiellement urinaire.

Ses caractéristiques les plus intéressantes en dehors de son activité et de sa remarquable tolérance sont, la grande rareté des mutants résistants, l'absence de résistance croisée avec les autres agents antituberculeux et la faible aptitude des bacilles à développer une résistance acquise élevée à son égard, les critères pour la méthode des proportions étant de 1 % à 2 mcg/ml. Les caractères de cette résistance sont très particuliers : elle se singularise par son aspect tardif, modéré et non homogène.

La toxicité oculaire, bien que devenue très rare avec le composé dextrogyre et aux doses actuellement prescrites, doit être systématiquement recherchée.

En pratique, une surveillance rigoureuse est nécessaire chez les sujets éthyliques en particulier chez ceux ayant subi une cure de désintoxication par le DISULFIRAME (Sergeant, Camart).

Les autres manifestations d'intolérance sont exceptionnelles et habituellement sans gravité mais la surveillance du taux d'urée sanguine doit, elle aussi être de règle.

LA RIFAMPICINE :

Obtenue à partir de la Rifamycine S. V. qui dérive des cultures de streptomyces mediterranei.

Produit semi-synthétique, c'est la (Méthyl - 4 piperazinyl - 1 imino - méthyl - 3 Rifamycine SV).

.../

In vitro, sa concentration minimale inhibitrice (C. M. I.) sur la même souche H 37 RV se situe selon les milieux de culture et le pH entre 0,01 et 5 mcg/ml. Elle est active sur la plupart des autres mycobactéries et ne présente pas de résistance croisée avec les autres antituberculeux.

In vivo, elle se montre douée d'une activité bactéricide très importante qui semble liée à un mécanisme particulier : elle empêcherait la synthèse de l'Acide Ribonucléique messager en inhibant un enzyme nécessaire à sa formation (ARN Polymérase).

Après ingestion, elle est rapidement résorbée en totalité par le tube digestif. Elle est alors centralisée dans le foie d'où elle diffuse dans le sang et les tissus.

Il faut noter qu'au niveau hépatique, une partie du produit subit une désacétylation en position 25, l'autre partie étant éliminée par la bile et réabsorbée par l'intestin.

Ainsi, seule, la Rifampicine non métabolisée entre véritablement dans le cycle entéro-hépatique jusqu'à ce que tout le produit soit sous forme désacétylée. Son élimination se fait essentiellement par la bile et accessoirement par les urines.

Ses caractéristiques principales sont :

- Sa puissance bactéricide qui lui confère une remarquable efficacité.

- La rareté des mutants résistants.

Cependant, sa tolérance n'est pas parfaite et, outre les troubles digestifs, les atteintes hépatiques ne sont pas négligeables.

Les observations d'hépatites ictérigènes survenant chez les tuberculeux, dont le traitement comporte la Rifampicine ne sont pas exceptionnelles et si, dans la grande majorité des cas,

leur évolution est bénigne à l'arrêt de la drogue, quelques cas mortels ont été publiés (Lesobre).

En monothérapie, elle comporte un risque important de résistance précoce chez les malades toujours bacillifères et nécessite la prescription simultanée d'au moins une autre médication antibacillaire active.

Si, associée à l'Ethambutol, elle permet de "rattraper" de nombreuses tuberculoses anciennes dont les bacilles étaient devenus résistants aux médications anciennement connues. Le couple qu'elle forme avec l'Isoniazide se révèle le plus remarquable par la précocité de l'amélioration clinique, radiologique et bactériologique mais c'est l'association qui comporte les plus d'intolérances.

Ainsi, à l'heure actuelle, ces deux drogues ont rejoint l'Isoniazide au premier plan, ce dernier conservant une place privilégiée dans la lutte antituberculeuse par son activité, sa tolérance et son prix.

Par contre, on peut noter la régression de la Streptomycine en raison de sa toxicité relative et surtout de la fréquence accrue de la résistance primaire.

Ainsi, d'après une enquête récente de Jean Grosset sur les souches provenant du département des Yvelines, on rencontre :

7,4 % de résistance à la Streptomycine seule
0,6 % de résistance à la Streptomycine et à l'Isoniazide
0,6 % de résistance à la Streptomycine et à l'Ethionamide

soit, au total 8,6 % de résistance primaire à la Streptomycine seule ou associée à un autre antituberculeux.

ETAT ACTUEL DE LA QUESTION

L'avènement de la Rifampicine et de l'Ethambutol a considérablement enrichi la thérapeutique antituberculeuse.

Nous possédons dès lors, une gamme d'agents antibacillaires tellement puissants qu'ils permettent, dans la très grande majorité des cas, la guérison des tuberculoses les plus graves lorsqu'ils sont correctement utilisés.

La question qui se pose désormais au clinicien n'est plus seulement d'établir l'activité d'une thérapeutique donnée, mais de choisir parmi les combinaisons possibles à la fois plus nombreuses et plus efficaces, celle qui convient le mieux au cas considéré tant sur le plan de l'activité que sur celui de la tolérance.

Un tel choix présente de nombreuses difficultés. S'il est orienté utilement par l'expérimentation in vitro et sur l'animal, il ne pourra reposer en définitive que sur une expérience clinique prolongée comportant la comparaison des diverses associations thérapeutiques nouvelles, expérimentation portant sur un grand nombre de sujets pendant une longue période et conduite avec une méthodologie convenable afin de reconnaître de façon quasi-certaine les meilleurs modes de traitement et de déterminer la durée nécessaire de leur application.

Chez l'homme, beaucoup d'inconnues subsistent en ce qui concerne :

- Les variations de la sensibilité à l'infection tuberculeuse suivant les individus et chez un même individu, d'une époque à l'autre de la vie ;

- Les causes de rechute après certains traitements apparemment efficaces, bien conduits et suivis avec persévérance ;

.../

- Le rôle de l'organisme lui-même dans son alliance avec les médicaments contre le bacille ;

- L'importance des défenses naturelles liées à des mécanismes immunitaires qui peuvent être quantitativement et qualitativement différents.

Pour ce qui est des médications, si un agent antituberculeux a d'autant plus de chance de se montrer efficace qu'il est plus fortement bactéricide, qu'il agit mieux sur les bacilles intracellulaires, qu'il est moins toxique et mieux toléré ; le métabolisme, l'élimination, la tolérance et la toxicité varient quant à eux selon les individus.

La nécessité d'un traitement associé révèle plusieurs faits :

- Un produit bien toléré lorsqu'il est administré isolément, est parfois d'un maniement délicat en association.

- L'addition d'intolérances mineures peut aboutir à une intolérance majeure.

En outre, si nous connaissons l'existence, sinon le mécanisme de certains accidents thérapeutiques précoces, il est très possible que d'autres, moins apparents, indirects ou à une lointaine échéance nous soient encore inconnus, ainsi la mise en question récente du pouvoir immuno-suppresseur d'un antituberculeux majeur.

Par ailleurs, il n'est pas absolument certain que, dans un milieu où subsistent des risques de contamination exogène, la stérilisation totale des lésions tuberculeuses soit plus souhaitable que la persistance de quelques bacilles "muets".

.../

Au demeurant, la stérilisation de l'organisme entier de l'hôte est-elle régulièrement possible avec les médications dont nous disposons actuellement.

Enfin, en dehors des manifestations sévères toxiques ou allergiques, la bonne tolérance quotidienne, notamment digestive, le confort du malade pendant le traitement, surtout s'il doit être prolongé, sont d'autant plus importants qu'ils en conditionnent bien souvent la régularité.

En attendant, il nous faut choisir et notre choix est influencé par des considérations éthiques, économiques et parfois même, il faut l'avouer, par des éléments moins rationels.

METHODE

Les considérations exposées ci-dessus nous ont conduit à procéder à une étude randomisée portant sur 80 malades.

1) Nous avons confié au hasard, pendant une période de 13 mois (Octobre 1971 à Novembre 1972), le choix de deux groupes de malades, soumis à deux traitements triples différents et suivis selon un protocole précis.

Ces sujets ont été répartis par randomisation dans l'un des deux groupes suivants :

Groupe I : Isoniazide-Rifampicine
Groupe II : Isoniazide-Ethambutol.

2) Un troisième groupe a été constitué par les malades hospitalisés pendant la même période et écartés de la randomisation en raison :

- D'une tuberculose très sévère avec fièvre élevée, atteinte profonde de l'état général, lésions radiologiques très étendues,

- Du fait qu'il s'agissait d'une rechute,

- De l'existence d'une atteinte hépatique cliniquement évidente ou des antécédents d'hépatite récente, un bilan hépatique manifestement perturbé, une affection oculaire autre qu'un trouble de la réfraction.

Ces sujets ont été soumis à un protocole identique à celui des randomisés et sont rassemblés dans un groupe dit non randomisé :

Le groupe III.

.../

3) Enfin, les malades traités avant la période considérée ci-dessus et n'ayant pas observé un protocole rédigé à l'avance (Janvier 1970 à Octobre 1971) font l'objet d'une étude rétrospective.

PROTOCOLE

A L'ADMISSION :

- Clichés pulmonaires standard face, profil et tomographies.
- Trois à cinq bacilloscopies avec cultures sur Löwenstein et mise en train de l'étude de la sensibilité des bacilles.
- Hémogramme et vitesse de sédimentation.
- "Bilan hépatique" avec dosage de la bilirubinémie, cholestérolomie, réactions de Mac Lagan, Kunkel, Hanger et Gros, phosphatasémie, épreuve à la bromosulfophtaléine, dosage des transaminases (SGTP/SGOT).
- Dosage de l'urée sanguine et de la glycémie.
- Recherche d'albumine et de sucre dans les urines.
- Examen ophtalmologique avec fond d'oeil et champ visuel au doigt.
- Audiogramme.

PENDANT LA DUREE DE L'HOSPITALISATION :

- Cliché standard tous les 15 jours, tomographies tous les mois.
- Bacilloscopie avec cultures toutes les semaines.
- Tests de tolérance renouvelés au moins une fois par mois.
- Dosage des transaminases répété chaque semaine chez les sujets qui reçoivent de la Rifampicine.

LA THERAPEUTIQUE EST LA SUIVANTE :

- L'Isoniazide est donné à la dose moyenne de 6 mg/kg dans le groupe I (Isoniazide-Rifampicine), de 8 mg/kg dans le groupe II (Isoniazide-Ethambutol) avec vitamines $B_1 B_6$ et PP.

- La Rifampicine à la dose uniforme de 600 mg par jour en une seule prise.

.../

- L'Ethambutol à raison d'une perfusion I. V. quotidienne de 25 mg/kg dans la majorité des cas, mais aussi parfois per os à la même dose en traitement d'attaque,

en traitement d'entretien 15 à 20 mg/kg per os.

Aux deux groupes est adjointe une troisième médication, utilisée au moins jusqu'au résultat de l'étude de la sensibilité et pendant une durée n'excédant pas trois mois. Dans la majorité des cas, il s'agit de :

- La Streptomycine à raison d'une injection I. M. quotidienne de Streptomycine pantothénique les dix premiers jours, trois injections par semaine ensuite, utilisée pour son absence de toxicité hépatique et l'absence presque totale de troubles digestifs et ce, malgré ses inconvénients :
troubles auditifs et vestibulaires et résistance primaire notable.

Quand on ne peut l'utiliser, elle est remplacée par :

- Le Prothionamide à la dose de 500 mg par jour, dont l'innocuité est moins certaine sur le plan hépatique et qui doit nous faire nuancer les résultats d'intolérance digestive dans les cas où elle se présente.

La sortie de l'hôpital n'est autorisée en principe qu'après négativation bactériologique confirmée par deux séries de cultures négatives et lorsque l'évolution radiologique est jugée favorable.

Toutefois, cette exigence n'a pas toujours pu être respectée.

A l'issue du traitement hospitalier qui s'étend en moyenne sur 8 à 12 semaines, deux possibilités sont offertes :

1 - Le placement sanatorial lié aux conditions socio-familiales et économiques. Dans ce cas, les établissements de cure

.../

nous font parvenir une fiche d'observation très complète.

2 - Le traitement à domicile, toutes les fois qu'il est possible. Dans ce cas, les malades sont revus régulièrement à la consultation du service.

Les contrôles effectués sont les suivants :

- Tous les mois : cliché standard, bacilloscopie et tests de tolérance.
- Tous les trois mois : tomographies.

Ceci pour la période suivant immédiatement le traitement d'attaque. Par la suite, et dans la mesure du possible, les bilans sont effectués au 6e, 9e et 12e mois.

EXPRESSION DES RESULTATS

Pour l'appréciation des résultats, nous avons retenu les critères suivants :

1 - Classification radiologique selon l'étendue, d'après l'Americain Standards.

a) Tuberculose peu étendue.

Images pathologiques de l'un ou des deux poumons ne dépassant pas un volume équivalent au volume d'un des deux poumons situé au-dessus d'une ligne horizontale passant par la deuxième articulation chondro-sternale sans cavité visible.

b) Tuberculose moyennement étendue.

Images pathologiques d'un ou des deux poumons, peu denses et peu confluentes, représentant au maximum le volume d'un poumon, ou denses et confluentes n'excédant pas le volume du tiers d'un poumon, le diamètre total des cavités (somme de tous les diamètres) n'excédant pas 4 centimètres.

c) Tuberculose très étendue.

Tout ce qui est au-dessus.

2 - Appréciation des résultats radiologiques.

a) Résultat nul : aucune amélioration.

b) Résultat moyen : amélioration certaine mais laissant planer des doutes sur l'évolution ultérieure.

c) Bon résultat : amélioration importante laissant prévoir une évolution favorable.

.../

d) Très bon résultat : l'action sur les nodules et les cavernes évoque la possibilité d'une guérison prochaine.

3 - La tolérance.

Quatre types de troubles ont été retenus :

- Les troubles cutanés et nerveux regroupant : troubles neurologiques, auditifs, cutanés.
- Les troubles digestifs : troubles gastro-intestinaux mineurs et passagers.
- Les troubles hépatiques : intolérance digestive majeure, ictère, augmentation significative des transaminases.
- Les troubles oculaires : troubles mineurs, atteinte du champ visuel, de la vision des couleurs.

Dans l'appréciation de la tolérance, nous avons retenu trois degrés :

- Tolérance bonne.
- Tolérance moyenne : troubles ne nécessitant pas l'arrêt définitif du traitement.
- Tolérance mauvaise : troubles nécessitant l'arrêt définitif de la médication responsable.

Les résultats sont consignés sur des fiches du modèle ci-joint.

N° de dossier Nom..... Date 1er tr.....

Homme ☐ Femme ☐ + de 60 ans ☐

- de 40 ans ☐ 40 à 60 ans ☐

Français ☐ transplanté ☐

• Conditions de découverte

Systématique ☐ Symptomatique ☐

• Tares associées

Ethyl ☐ autres ☐ .....

• Signes cliniques

Perte de poids OUI ☐ NON ☐

Température normale ou peu élevée élevée ☐

• Diagnostic bactériologique

Examens directs positifs ☐ négatifs ☐

Cultures négatives OUI ☐ NON ☐

Cultures positives rares colonies ☐ nb. colonies ☐

• Résistance primaire aux A B

☐ NON ☐ lesquels

• Localisation tuberculeuses

Localisation pulmonaire pure ☐ associée ☐

adénopathies médiastinales pures ☐ associées ☐

pleurésie pure ☐ associée ☐

• Tuberculose pulmonaire

- non cavitaire

unilatérale ☐ limitée ☐ étendue ☐

bilatérale ☐ limitée ☐ étendue ☐

- cavitaire

unilatérale ☐ limitée ☐ étendue ☐

bilatérale ☐ limitée ☐ étendue ☐

- miliaire ☐ limitée ☐ étendue ☐

Traitement d'attaque durée 3 mois

hospitalier ☐ sanatorial ☐ ambulatoire ☐ 2

groupe I INH + RMP. ☐ autre A B ☐ lequel..... 2

groupe II INH + EMB. ☐ autre A B ☐ lequel..... 2

groupe III RMP + EMB. ☐ autre A B ☐ lequel..... 2

Modification en cours de traitement OUI ☐ NON ☐ 2

Corticoïdes OUI ☐ NON ☐ 2

Resultats du traitement d'attaque

Normalisation de la température

au 15è j. ☐ au 30è j. ☐ au 45è j. ☐ après le 45è j. ☐ 2

Reprise de poids

au 1° mois ☐ au 2° mois ☐ au 3° mois ☐ 2

Résultats bactériologiques

Examens directs négatifs

1° mois ☐ au 2° mois ☐ au 3° mois ☐ 2

Resultats radiologiques

	nuls	moyens	bons	très bons	
1° mois	☐	☐	☐	☐	2
2° mois	☐	☐	☐	☐	3
3° mois	☐	☐	☐	☐	3

Traitement d'entretien

	EMB + INH groupe A	INH + RMP groupe B	EMB + RMP groupe C	autres	
4° mois	☐	☐	☐	☐	3
6° mois	☐	☐	☐	☐	3
9° mois	☐	☐	☐	☐	3
12° mois	☐	☐	☐	☐	3

Apparition de résistance secondaire

OUI ☐ NON ☐ 3

Résultats du traitement d'entretien

Résultats bactériologiques

Négativation des cultures ☐ ☐ ☐ 3

Réapparition du B K ☐ ☐ ☐ 3

Résultats radiologiques

3° mois ☐ ☐ ☐ 3

9° mois ☐ ☐ ☐ 4

12° mois ☐ ☐ ☐ 4

Tolérance bonne ☐ moyenne ☐ mauvaise ☐ 4

Groupe I

Tr. oculaires ☐ Tr. cutanés et nerveux ☐ Tr. digestifs ☐ Tr. hépatiques ☐ 4

Groupe II

Tr. oculaires ☐ " ☐ " ☐ " ☐ 4

Groupe III

Tr. oculaires ☐ " ☐ " ☐ " ☐ 4

Groupe A

Tr. oculaires ☐ " ☐ " ☐ " ☐ 4

Groupe B

Tr. oculaires ☐ " ☐ " ☐ " ☐ 4

Groupe C

Tr. oculaires ☐ " ☐ " ☐ " ☐ 4

Reprise du travail

OUI ☐ NON ☐ 4

Mois de reprise après le début du traitement.....

Incident.....

Observations particulières

PRESENTATION DES MALADES RANDOMISES

Nous disposions au terme de notre étude de 80 dossiers.

- 10 se sont révélés inutilisables:
- 4 malades ne sont pas revenus à la consultation.
- 3 malades sont sortis contre avis médical.
- 1 malade a vu son traitement totalement modifié, indépendamment de notre volonté.
- 2 malades sont sortis par mesure disciplinaire.

Au total, notre étude porte sur 70 dossiers randomisés :

Groupe I - Isoniazide + Rifampicine
Nombre de cas = 35 soit :
31 tuberculoses pulmonaires
3 pleurésies tuberculeuses
1 adénopathie cervicale tuberculeuse

Groupe II - Isoniazide + Ethambutol
Nombre de cas = 35 soit :
29 tuberculoses pulmonaires
5 pleurésies tuberculeuses
1 adénopathie cervicale tuberculeuse

Une première série de tableaux précise les caractéristiques générales des malades randomisés puis la composition des groupes I (Isoniazide-Rifampicine) et II (Isoniazide-Ethambutol).

CARACTERISTIQUES GENERALES DES MALADES RANDOMISES

Atteintes pulmonaires = 60 cas

- SEXE : Hommes 46 Femmes 14

- AGE :
  - Moins de 40 ans 35
  - Entre 40 et 60 ans 17
  - Plus de 60 ans 8

- ORIGINE :
  - Français 31
  - Transplantés 29

- MODE DE DECOUVERTE :
  - Systématique 30
  - Symptomatique 30

- TARES : 11 dont 5 éthyliques

- B. K. dans les expectorations
  - Examen direct négatif + culture négative 13
  - Examen direct négatif ou positif + culture positive 47

- IMAGES PULMONAIRES :
  - Tuberculoses peu étendues 12
  - Tuberculoses moyennement étendues 23
  - Tuberculoses très étendues 25

- TOLERANCE :
  - Bonne 46
  - Moyenne 12
  - Mauvaise 2

COMPOSITION DU GROUPE I (INH-RMP)

31 CAS

Atteintes pulmonaires

- SEXE : Hommes 24 Femmes 7

- AGE : Moins de 40 ans 20
  Entre 40 et 60 ans 8
  Plus de 60 ans 3

- ORIGINE : Français 19
  Transplantés 12

- MODE DE DECOUVERTE : Systématique 14
  Symptomatique 17

- TARES : 5 dont 3 éthyliques

- B. K. dans les expectorations

  Examen direct négatif + culture négative 7
  Examen direct négatif ou positif + culture positive 24

- TROISIEME MEDICATION : Streptomycine 25 cas
  Prothionamide 6 cas

- RESISTANCE PRIMAIRE AUX ANTIBIOTIQUES :
  à un antibiotique 4 cas (3 Streptomycine, 1 INH)
  à deux antibiotiques 0
  à trois antibiotiques 0

- APPARITION DE RESISTANCE SECONDAIRE : 0

.../

- IMAGES PULMONAIRES : Tuberculoses peu étendues 6
  Tuberculoses moyennement étendues 11
  Tuberculoses très étendues 14

- TRAITEMENT D'ATTAQUE (3 mois):
  Hospitalier et sanatorial 17
  Hospitalier et ambulatoire 14

- TOLERANCE : Bonne 20
  Moyenne 9
  Mauvaise 2

COMPOSITION DU GROUPE II (INH-EMB)

29 CAS

Atteintes pulmonaires

- SEXE : Hommes 22 Femmes 7

- AGE : Moins de 40 ans 15
  Entre 40 et 60 ans 9
  Plus de 60 ans 5

- ORIGINE : Français 12
  Transplantés 17

- MODE DE DECOUVERTE : Systématique 16
  Symptomatique 13

- TARES : 6 dont 2 éthyliques

- B. K. dans les expectorations

  Examen direct négatif + culture négative 6
  Examen direct négatif ou positif + culture positive 23

- TROISIEME MEDICATION : Streptomycine 23
  Prothionamide 6

- RESISTANCE PRIMAIRE AUX ANTIBIOTIQUES :
  à un antibiotique 1 cas : Streptomycine
  à deux antibiotiques 0
  à trois antibiotiques 0

- APPARITION DE RESISTANCE SECONDAIRE : 0

.../

- IMAGES PULMONAIRES : Tuberculoses peu étendues 6
  Tuberculoses moyennement étendues 12
  Tuberculoses très étendues 11

- TRAITEMENT D'ATTAQUE (3 mois) :
  Hospitalier et sanatorial 19
  Hospitalier et ambulatoire 10

- TOLERANCE : Bonne 26
  Moyenne 3
  Mauvaise 0

Chaque groupe randomisé est constitué de trois sous-groupes individualisés à partir de l'étendue des lésions radiologiques.

Ces sous-groupes, bien que n'offrant pas de résultats statistiquement utilisables compte tenu du petit nombre de cas, mettent cependant en évidence que la répartition en nombre des différents types de tuberculose est comparable dans les groupes I et II.

Les tableaux suivants montrent successivement le résultat global pour chaque groupe randomisé puis le résultat de chacun des sous-groupes qui en font partie.

MALADES RANDOMISES - GROUPE I (I. N. H. - R. M. P.)

- 31 CAS -

EVOLUTION BACTERIOLOGIQUE

	CULTURES +	CULTURES -
AU DEBUT	25	6
1e MOIS	11	20
2e MOIS	2	29
3e MOIS	1	30
4e MOIS	0	31

EVOLUTION RADIOLOGIQUE

RESULTATS	2e MOIS	3e MOIS	6e MOIS	12e MOIS
MOYENS	6	1		
BONS	25	29	12	4
TRES BONS	0	1	19	27
TOTAL	31	31	31	31

TOLERANCE

BONNE	20
MOYENNE	9
MAUVAISE	2

MALADES RANDOMISES - GROUPE II (I. N. H. - E. H. B.)

- 29 CAS -

EVOLUTION BACTERIOLOGIQUE

	CULTURES +	CULTURES -
AU DEBUT	22	7
1e MOIS	10	19
2e MOIS	1	28
3e MOIS	1	28
4e MOIS	1	28

EVOLUTION RADIOLOGIQUE

RESULTATS	2e MOIS	3e MOIS	6e MOIS	12e MOIS
MOYENS	8	4	1	
BONS	21	24	15	7
TRES BONS	0	1	13	22
TOTAL	29	29	29	29

TOLERANCE

BONNE	26
MOYENNE	3
MAUVAISE	0

RESULTAT GLOBAL ET COMPARATIF DES GROUPES RANDOMISES I ET II

- Evolution radiologique

		Groupe I (INH-RMP)	Groupe II (INH-EM
. Bon résultat	au 2e mois	25/31	21/29
. Bon résultat	au 3e mois	29/31	24/29
. Bon résultat	au 6e mois	12/31	15/29
. Très bon résultat	au 6e mois	19/31	13/29
. Très bon résultat	au 12e mois	27/31	22/29

- Evolution bactériologique

Négatifs	Groupe I (INH-RMP)	Groupe II (INH-EM
. Négatifs au 1e mois	14/25	12/22
. Négatifs au 2e mois	23/25	20/22
. Négatifs au 3e mois	24/25	20/22
. Négatifs au 4e mois	25/25	21/22

- Tolérance

	Groupe I (INH-RMP)	Groupe II (INH-EM
. Bonne	20/31	26/29
. Moyenne	9/31	3/29
. Mauvaise	2/31	0/29

.../

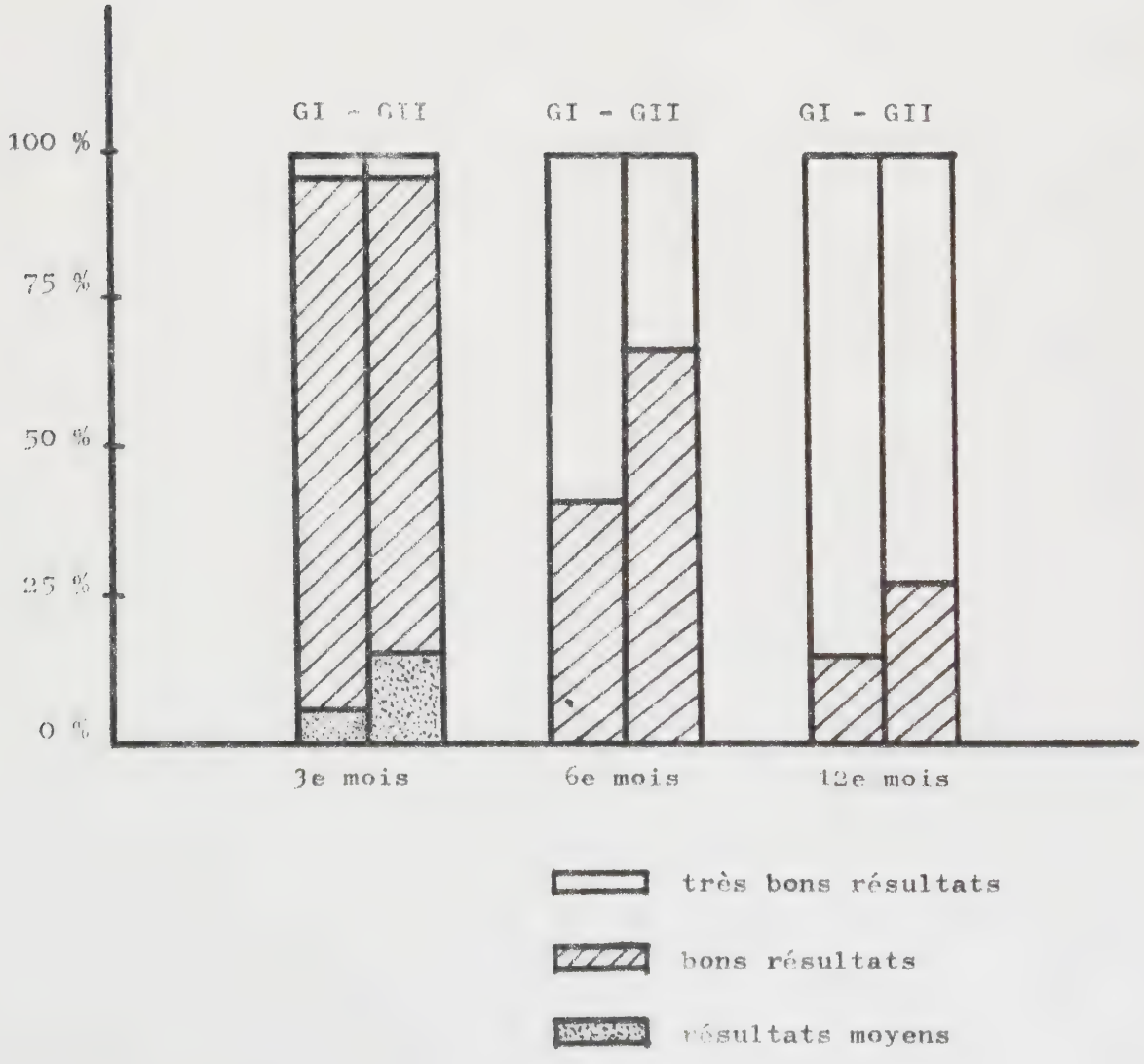
EVOLUTION RADIOLOGIQUE

GROUPES RANDOMISES I ET II

Les bons et très bons résultats sont plus nombreux et obtenus plus rapidement dans le groupe I (Rifampicine-Isoniazide).

- A deux mois, on compte 25 bons résultats sur 31 (80 %) dans le groupe I (Rifampicine-Isoniazide) contre 21 sur 29 (72 %) dans le groupe II.

EVOLUTION RADIOLOGIQUE



- A trois mois, on compte 29 bons résultats sur 31 (93 %) dans le groupe I contre 24 sur 29 (82 %) dans le groupe II (Isoniazide-Ethambutol).

- - A six mois, on compte 19 très bons résultats sur 31 (61 %) dans le groupe I, contre 15 sur 29 (44 %) dans le groupe II.

- A douze mois, on compte 27 très bons résultats sur 31 (87 %) dans le groupe I contre 22 sur 29 (75 %) dans le groupe II.

EVOLUTION BACTERIOLOGIQUE

Nous n'avons tenu compte que des négativations définitive en culture, les résultats n'étant exprimés, bien entendu, qu'à partir des malades ayant présenté une culture positive.

1° - Dans tous les cas, la sensibilité des germes aux antibiotiques a été étudiée au minimum une fois et quand la négativation n'était pas obtenue un second antibiogramme a été effectué.

. Le groupe I (Rifampicine-Isoniazide) comptait 4 cas de résistance primaire : 3 à la Streptomycine, 1 à l'Isoniazide.

. Le groupe II (Ethambutol-Isoniazide) comptait 1 cas de résistance primaire à la Streptomycine.

. Aucun cas de résistance primaire à l'Ethambutol ou à la Rifampicine n'a été trouvé.

Dans tous les cas, nous avons conservé l'Isoniazide, car il s'agit souvent de souches non homogènes où peuvent persister quelques germes sensibles à côté des germes résistants.

Quant à la Streptomycine, elle a été écartée ou maintenue selon les résultats bactériologiques au moment où nous parvenaient les résultats de l'antibiogramme.

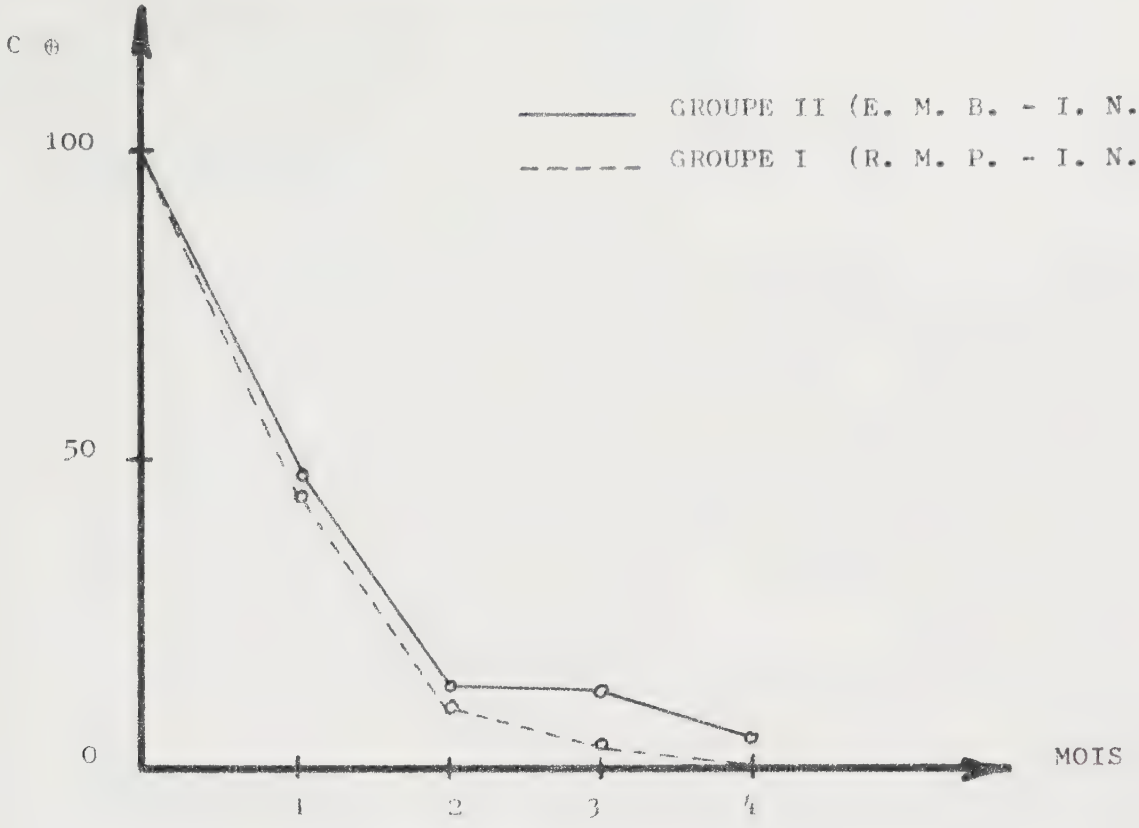
2° - Négativation des cultures.

Dès le second mois, on constate une très nette diminution des réponses bactériologiques positives et ce, dans les deux groupes.

A trois mois, la négativation est réalisée dans 24 cas sur 25 (96 %) dans le groupe I et dans 20 cas sur 22 (90 %) dans le groupe II.

.../

COURBE DES CULTURES SUR LOWENSTEIN



Au quatrième mois, seul le groupe I (I. N. H. - R. M. P.) possède 100 % de cultures négatives.

Ceci confirme la grande activité bactéricide de l'associatio Isoniazide-Rifampicine. Les résultats du groupe II (I. N. H.- E. M. B. quoique satisfaisants, ne montrent une négativation qu'au cinquième mo

L'étude des bacilloscopies à l'examen direct, est parallèle à celle des cultures. Il faut signaler cependant, une petite discordance :

des résultats optiques qui se prolongent dans 5 % des cas, tandis que les cultures reviennent négatives. Il s'agit de bacilles non viables, morts selon toute vraisemblance.

3° - Etude de la sensibilité.

Dans la majorité des cas, au moins un second antibiogramme a été effectué. Aucune résistance secondaire n'a été observée dans les deux groupes.

TOLERANCE

Résultat global

. Bonne tolérance

26 cas sur 29 (87 %) dans le groupe II (Isoniazide-Ethambutol) contre 20 sur 31 (64 %) dans le groupe I (Isoniazide-Rifampicine).

. Tolérance moyenne

3 cas sur 29 (10 %) dans le groupe II et 9 cas sur 31 (29 %) dans le groupe I.

. Tolérance mauvaise

Aucune dans le groupe II et 2 sur 31 (6 %) dans le groupe I.

Etude détaillée

- Pour ce qui est de la Streptomycine aucun trouble lié à son usage n'a été retenu dans la série considérée : pas de troubles de l'audition, pas de vertiges, pas de modifications de l'audiogramme.

- Pour l'Isoniazide : pas de troubles cutanés, rhumatologiques ou neurologiques en rapport avec son usage.

Nous avons porté une attention toute spéciale aux incidents et accidents pouvant être rapportés, soit à la Rifampicine soit à l'Ethambutol.

Dans le groupe I (Rifampicine-Isoniazide) on compte 9 cas "d'intolérance moyenne". Ce sont des troubles digestifs variés : anorexie, nausées, brûlures gastriques et rarement vomissements et diarrhées.

Dans quelques cas, ces troubles ont coïncidé avec de discrètes altérations biologiques. Dans 7 cas, la troisième médication était la Streptomycine et dans 2 cas le Prothionamide.

.../

Un traitement symptomatique a permis la poursuite du traitement malgré la persistance de troubles mineurs dans 3 cas.

Dans 2 cas la tolérance a été mauvaise : dans le premier cas, la troisième médication est la Streptomycine, dans le second le Prothionamide.

Le premier cas s'est traduit par un ictère franc avec augmentation modérée de la Bilirubine directe (18 mg) et modificatio des transaminases : SGOT 42 unités - SGPT 36 unités.

Dans le second cas, on note nausées, anorexie et altératio biologique : transaminases SGOT 45 unités - SGPT 30 unités, "bilan hépatique" normal par ailleurs.

A l'arrêt du traitement, les troubles digestifs et biologiques ont cessé rapidement. Cependant, la reprise de la Rifampicine s'est manifestée par les mêmes symptômes et, devant le refus des malades, nous avons dû cesser définitivement le traitement. Il faut noter que dans ces deux cas, la recherche de l'antigène Australie s'est avérée négative.

Dans le groupe II (Isoniazide-Ethambutol) la tolérance est excellente et l'on ne compte que 3 intolérances moyennes, se manifestant par : des troubles digestifs à type de nausées, gastralgies, anorexie. Dans les trois cas le malade recevait du Prothionamide. Les médications en cause étaient administrées par voie orale. L'utilisation de la voie parentérale associée à un traitement symptomatique a permis la poursuite de la thérapeutique sans incident.

Au total

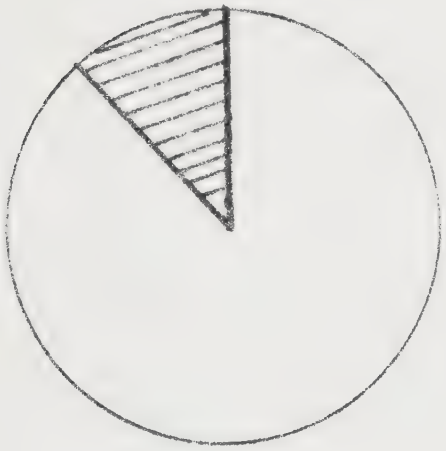
La tolérance dans le groupe II (Ethambutol-Isoniazide) est la plus satisfaisante. On ne note que trois troubles mineurs et aucune intolérance oculaire n'a été rencontrée.

...

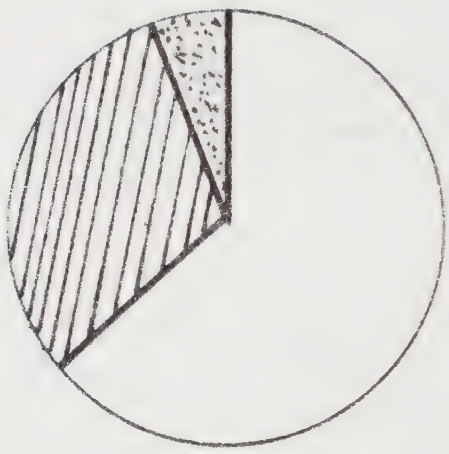
Dans le groupe I (Rifampicine-Isoniazide), le traitement a été arrêté définitivement à deux reprises et les intolérances moyennes apparaissent neuf fois. On peut noter ici, que dans 7 cas, la Rifampicine est associée à l'Isoniazide et l'on peut penser, comme l'ont montré de nombreux auteurs, que ce couple augmente le risque thérapeutique lié à l'emploi de chacun.

Enfin, il faut remarquer que dans 5 cas sur 7, ces manifestations d'intolérance moyenne sont survenues chez les malades ne présentant ni antécédent hépatique, ni tendance éthylique particulière, ni signes biologiques d'insuffisance hépatique antérieure.

TOLERANCE



GROUPE II (I.N.H.-E.M.B.)



GROUPE I (I.N.H.-R.M.P.)

Tolérance bonne

Tolérance moyenne

Tolérance mauvaise

PRESENTATION DU GROUPE III (RIFAMPICINE-ETHAMBUTOL)

MALADES NON RANDOMISES PENDANT LA MEME PERIODE

31 CAS

Ce groupe de malades, écartés de la randomisation et étudiés pendant la même période, a suivi un protocole identique dans la majorité des cas.

Il se compose de 31 sujets, ayant tous reçu l'association Rifampicine-Ethambutol avec dans 27 cas, l'Isoniazide comme troisième médication.

Dans la majorité des cas (18), il s'agit de tuberculoses sévères, très étendues, s'accompagnant de signes généraux marqués.

Cependant, il existe comme dans les groupes randomisés, deux sous-groupes, correspondant aux formes peu et moyennement étendues et ce, pour les raisons suivantes :

1°) Le nombre élevé de rechutes : 14 cas.
2°) La mise en traitement avant l'entrée dans le service : 4 cas.
3°) Une intolérance précise ou une contre-indication aux médications données en troisième.

.../

COMPOSITION DU GROUPE III (RIFAMPICINE-ETHAMBUTOL)

- SEXE : Hommes 25 Femmes 6

- AGE : Moins de 40 ans 16
  Entre 40 et 60 ans 14
  Plus de 60 ans 1

- ORIGINE : Français 20
  Transplantés 11

- MODE DE DECOUVERTE : Systématique 7
  Symptomatique 24

- TARES : 14 dont 7 éthyliques

- B. K. dans les expectorations

  Examen direct négatif + culture négative 8
  Examen direct négatif ou positif + culture positive 23

- TROISIEME MEDICATION : Isoniazide 27
  Streptomycine 3
  Autre 1

- RESISTANCE PRIMAIRE AUX ANTIBIOTIQUES :

  à un antibiotiques 2 cas (Isoniazide (1 cas
  (Streptomycine (1 cas

  à deux antibiotiques 2 cas : Isoniazide et Streptomycine

- APPARITION DE RESISTANCE SECONDAIRE : 0

- IMAGES PULMONAIRES : Tuberculoses peu étendues 5
  Tuberculoses moyennement étendues 8
  Tuberculoses très étendues 18

.../

- TRAITEMENT D'ATTAQUE (3 MOIS) :
  - Hospitalier et sanatorial 26
  - Hospitalier et ambulatoire 5

- TOLERANCE :
  - Bonne 20
  - Moyenne 9
  - Mauvaise 2

.../

MALADES NON RANDOMISES - GROUPE III (R. M. P. - E. M. B.)

- 31 CAS -

EVOLUTION BACTERIOLOGIQUE

	CULTURES +	CULTURES -
AU DEBUT	23	8
1e MOIS	17	14
2e MOIS	4	27
3e MOIS	0	31
4e MOIS	0	31

EVOLUTION RADIOLOGIQUE

RESULTATS	2e MOIS	3e MOIS	6e MOIS	12e MOIS
MOYENS	5	1		
BONS	26	28	14	2
TRES BONS	0	2	17	24
TOTAL	31	31	31	26

TOLERANCE

BONNE	20
MOYENNE	9
MAUVAISE	2

EVOLUTION RADIOLOGIQUE

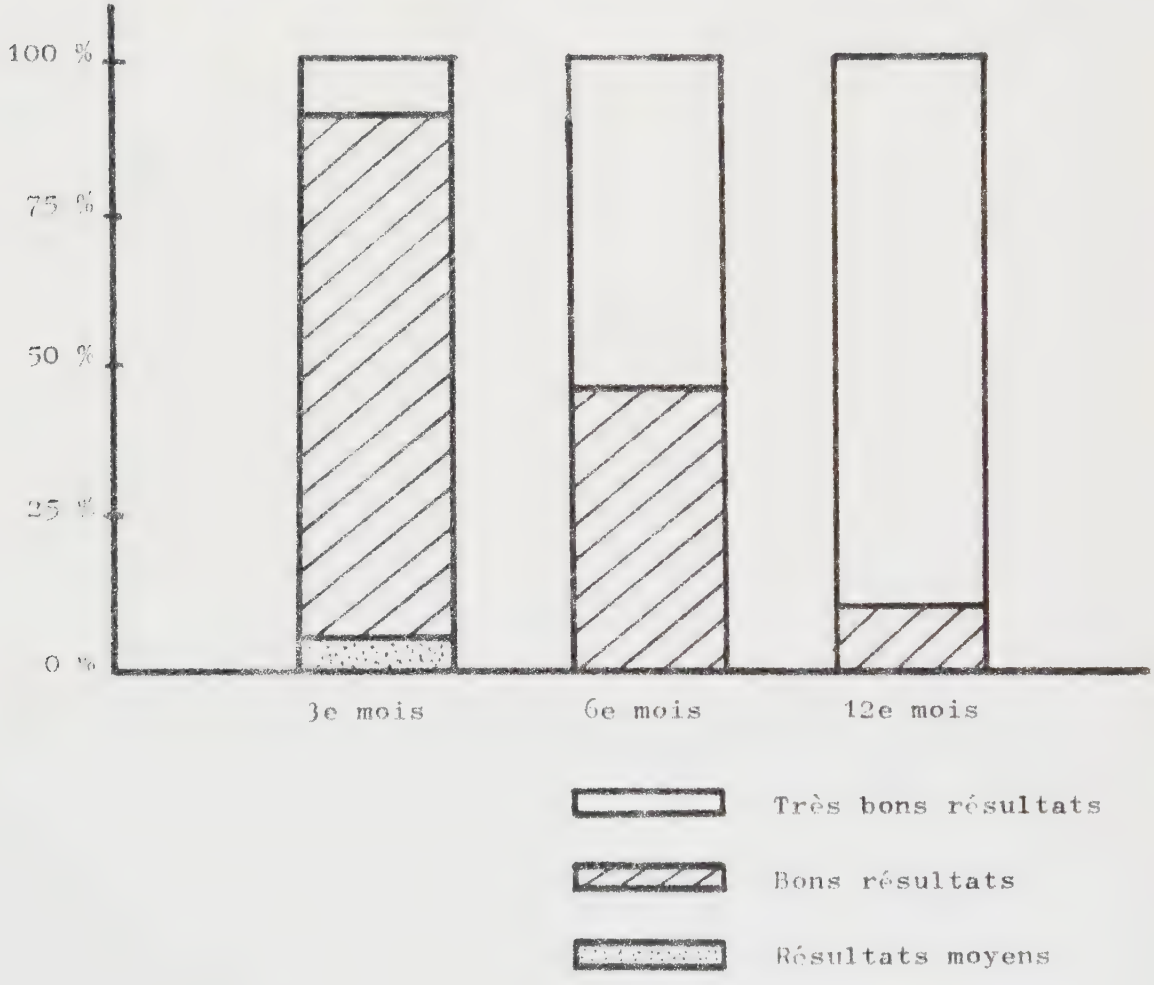
GROUPE III (RIFAMPICINE-ETHAMBUTOL)

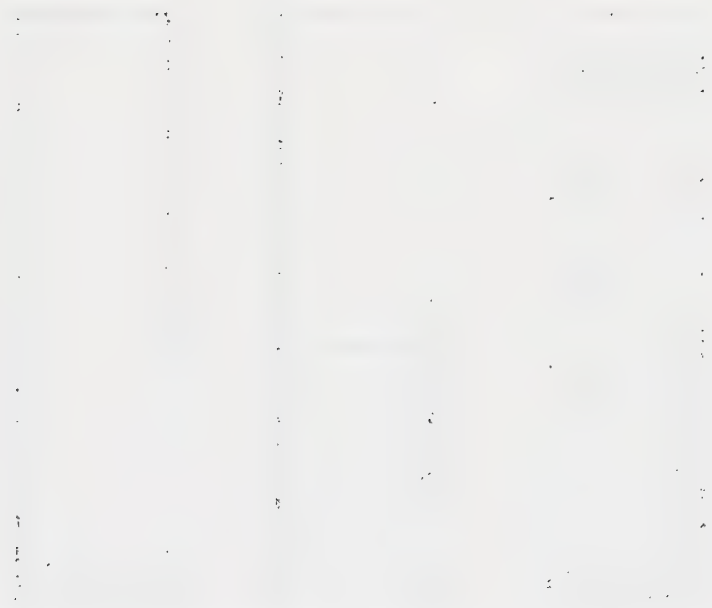
- A trois mois, on compte 28 bons résultats sur 31 (9[illegible] %) et déjà deux très bons résultats.

- A six mois, on compte 13 bons résultats sur 31 et 17 très bons résultats (5[illegible] %).

- A douze mois, on compte 24 très bons résultats sur 26 (92 %) et 2 bons résultats.

EVOLUTION RADIOLOGIQUE



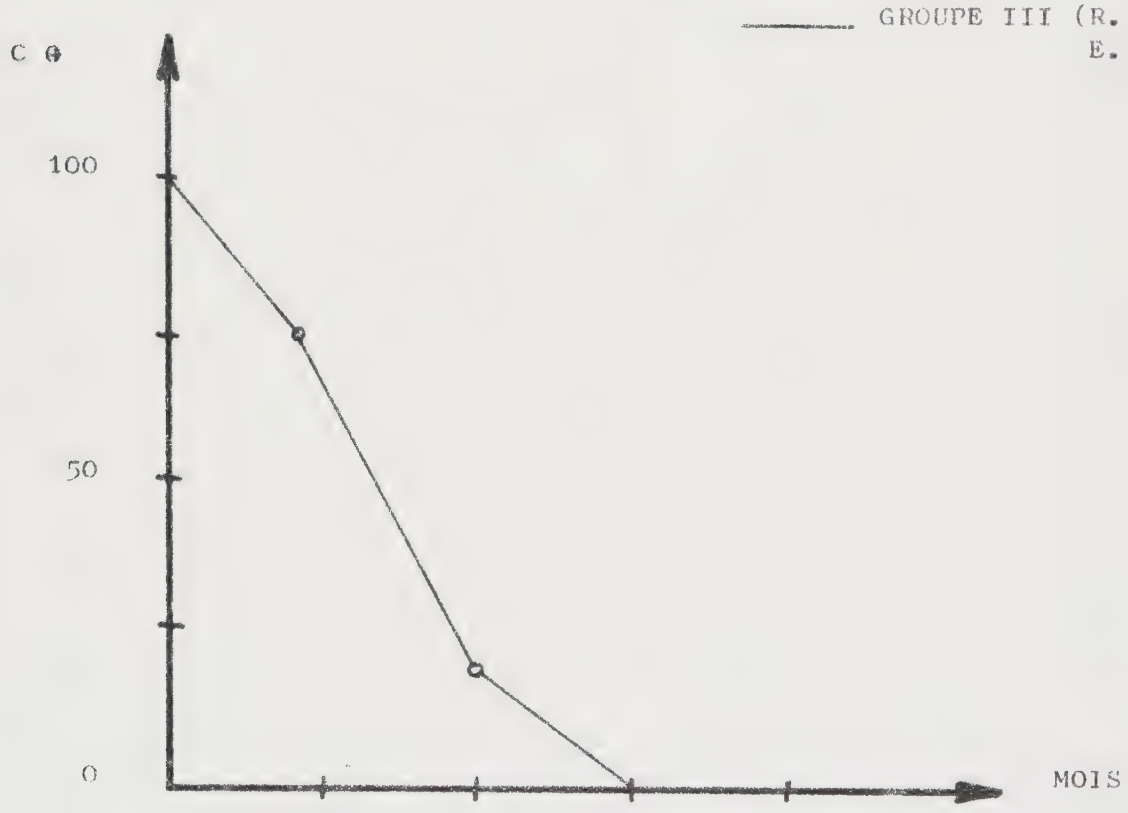


EVOLUTION BACTERIOLOGIQUE

GROUPE III (RIFAMPICINE-ETHAMBUTOL)

Le groupe III, compte 2 cas de résistance primaire, 1 à la Streptomycine, 1 à l'Isoniazide. Il n'y a aucun cas de résistance primaire à l'Ethambutol ou à la Rifampicine.

COURBE DES CULTURES SUR LOWENSTEIN



- Négativation des cultures

. Au deuxième mois : 19 cultures sur 23 (82 %) sont négatives.

. Au troisième mois : 23 cultures sur 23 (100 %) sont négatives.

- Etude de la sensibilité

. Aucune résistance secondaire n'a été observée.

.../

TOLERANCE GROUPE III (RIFAMPICINE-ETHAMBUTOL)

Résultat global

- Bonne tolérance 20 cas sur 31 (64 %)
- Tolérance moyenne 8 cas sur 31 (25 %)
- Tolérance mauvaise 3 cas sur 31 (9 %)

Etude détaillée

Dans cette série pas de troubles dus à la Strptomycine qui n'est utilisée que dans trois cas.

Les troubles directement liés à l'emploi de l'Isoniazide peuvent être retenus deux fois :

. 1 cas de tolérance moyenne : réaction cutanée mineure.

. 1 cas de tolérance mauvaise : troubles neuro-sensitifs chez un éthylique connu, nécessitant l'arrêt du produit.

La Rifampicine nous a paru en cause neuf fois :

. 7 cas d'intolérance moyenne : 5 troubles digestifs mineurs et 2 augmentations modérés (moins de 50 u.) et isolées des transaminases avec retour à la normale, sans interruption de traitement, en trois semaines.

. 2 cas de tolérance mauvaise : dans le premier cas, la troisième médication est l'Isoniazide, dans le second, le Prothionamide.

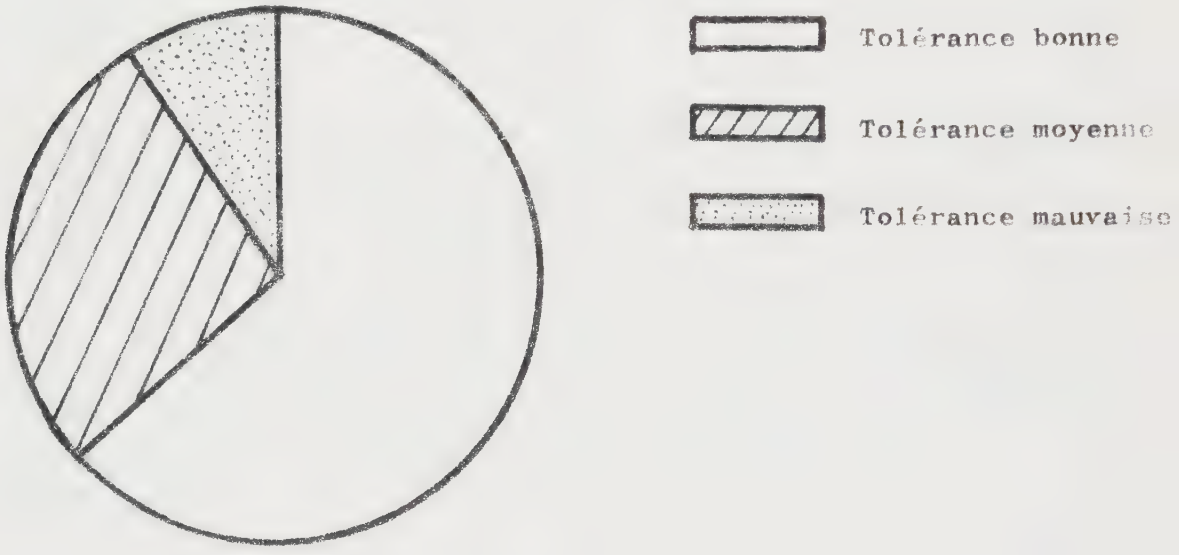
Le premier cas s'est traduit par une intolérance digestive marquée avec nausées, anorexie, vomissements, léger sub-ictère s'accompagnant d'altérations biologiques : transaminases élevées SGOT à 150 u, SGPT à 130 u, Bilirubine à 10 mg/l.

.../

Le second cas s'est traduit par un sub-ictère avec augmen tion légère de la Bilirubine (10 mg) et des transaminases SGOT 60 u SGPT 48 u.

Compte tenu du terrain éthylique dans les deux cas, nous n'avons pas tenté la reprise de la Rifampicine dont l'arrêt a entraîné la résolution rapide de tous les troubles.

GROUPE III (R. M. P. - E. M. B.)



.../

COMMENTAIRES

Les résultats de la présente étude appellent plusieurs critiques.

1°) Nos malades n'ont pu être suivis par le même Médecin tout au long de leur traitement. Ainsi, les malades randomisés, après un séjour hospitalier qui fut de deux mois minimum et de quatre mois maximum ont été traités en ambulatoire dans 25 cas et envoyés en sanatorium dans 35 cas. Pour ces derniers, après leur cure, la majorité (28) a été suivie à la consultation du service ; pour quelques uns les renseignements nous ont été fournis par le Médecin traitant.

Sans doute, une telle façon de procéder ne comporte-t-elle pas toute la rigueur souhaitable, mais nos conditions de travail ne nous permettaient pas de faire autrement.

2°) Nous avons toujours utilisé un traitement triple pour des raisons éthiques. La présence d'une troisième médication rend les résultats plus difficiles à interpréter, mais elle a l'avantage de correspondre aux conditions habituelles de traitement.

Dans l'étude randomisée, l'association initiale, Isoniazide-Rifampicine ou Isoniazide-Ethambutol, qui dans 58 cas sur 60 a été conservée un minimum de 6 mois, s'est trouvée modifiée en dehors d'une résistance secondaire ou d'une intolérance manifeste pour des raisons qui ne nous ont pas toujours été précisées. En fait, le traitement initialement prévu a été poursuivi pendant six mois dans 58 cas, pendant neuf mois dans 56 cas, pendant douze mois dans 54 cas.

3°) Il est toujours très difficile d'apprécier la valeur de la thérapeutique à partir des modifications des images radiologiques. Cette appréciation comporte un facteur subjectif

.../

mais celui-ci est inévitable. Les résultats peuvent apparaitre spectaculaires dans certaines tuberculoses très évolutives et très étendues et à l'inverse, très imparfaits voire médiocres dans certaines tuberculoses torpides même de faible étendue et ceci malgré la guérison des lésions spécifiques.

4°) Dans l'étude de la tolérance, le point délicat et essentiel consiste à rechercher la part qui revient à chaque médication dans les troubles observés et, si la majorité des auteurs reconnaît l'hépato-toxicité de l'association Isoniazide-Rifampicine, nous savons que certains tuberculostatiques associés comportent aussi un risque thérapeutique et c'est le cas en particulier du Prothionamide.

Par ailleurs, la voie d'utilisation est un facteur important :

- Pour l'Ethambutol, nous l'avons utilisé surtout par voie veineuse, or l'on sait que si le pic sérique maximum est très élevé et la pénétration érythrocytaire plus élevée et plus prolongée que par la voie orale, les variations individuelles sont très importantes.

- Pour la Rifampicine, elle entre en compétition avec les produits hépatotropes dont l'ingestion concomitante diminue son taux plasmatique. Ce qui implique une administration à jeun stricte, condition qui n'est pas toujours observée en dehors d'un milieu hospitalier.

En outre, il existe une variation de sa concentration dans le temps : à partir de la troisième semaine, on note un abaissement significatif des courbes à partir de la huitième heure. Elle serait due à une stimulation des enzymes microsomiales hépatiques (Burns et Coll).

Si le terrain représente un facteur fondamental dans de

.../

nombreux cas (sujets âgés,cirrhose, éthylisme) on peut insister à nouveau sur le fait que, comme l'ont souligné de nombreux auteurs, un grand nombre d'incidents sont survenus chez des sujets n'ayant ni fragilité ni tare particulière.

Ainsi, s'il convient d'adapter la posologie au fonctionnement des émonctoires, en réduisant par exemple de moitié la dose de Rifampicine chez les insuffisants hépatiques connus ou avérés, il faut être vigilant chez tous les sujets recevant cette drogue, que le risque soit connu ou non.

.../

ETUDE RETROSPECTIVE

Parallèlement à cette étude randomisée, nous avons entrepris une étude retrospective débutant avec les premières utilisations thérapeutiques des deux nouvelles drogues, Rifampicine et Ethambutol, dans le service Pneumo-Phtisiologie du Docteur Le MELLETIER au Centre Hospitalier de Versailles.

Ces médications y ont été prescrites depuis 1968 et employées plus couramment les années suivantes.

De Juin 1969 à Octobre 1971, cent quarante-cinq malades ont été traités par une association les comportant sans suivre un protocole fixe, instaurant une thérapeutique selon les circonstances.

Au début, le souci majeur consistait à "rattraper" un certain nombre de tuberculoses anciennes, parfois étendues, possédant souvent des bacilles résistants aux drogues utilisées à l'époque ; Tuberculose dont le traitement avait le plus souvent mal suivi ou insuffisamment long, dont l'évolution était émaillé de "rechutes" et qui avaient reçu, pendant des durées variables, des traitements différents, aboutissent à une catégorie de sujets, heureusement plus rare de nos jours, qui ne guérissaient pas à l'aide des traitements classiques. C'est cette catégorie de malades qui donne son originalité et son intérêt à cette étude rétrospective.

.../

COMPOSITION DE L'ETUDE RETROSPECTIVE

145 MALADES

- SEXE : Hommes 110 Femmes 35

- AGE : Moins de 40 ans 78
  Entre 40 et 60 ans 49
  Plus de 60 ans 18

- ORIGINE : Français 94
  Transplantés 51

- MODE DE DECOUVERTE : Systématique 58
  Symptomatique 87

- TARES : 54 dont 27 éthyliques

- RECHUTES : 28 cas

- B. K. dans les expectorations

  Examen direct négatif + culture négative 112
  Examen direct négatif ou positif + culture positive 33

- TRAITEMENT UTILISE : . I. N. H. + R. M. P. 83
  . I. N. H. + E. M. B. 25
  . R. M. P. + E. M. B. 37 avec comme troisième médication :

I. N. H. 22
S. M. Y. 11
AUTRE 4

- RESISTANCE PRIMAIRE AUX ANTIBIOTIQUES :

.../

	à un antibiotique	10 cas (S. M. Y. 5 (1 3 1 4 4 (I. N. H. 1
	à deux antibiotiques	5 cas (S.M.Y.-I.N.H. 2 (S.M.Y.-1314 1 (S.M.Y.-1321 1 (I.N.H.-1314 1

- IMAGES PULMONAIRES :	Peu étendues	26
	Moyennement étendues	37
	Très étendues	87

- TRAITEMENT D'ATTAQUE (3 MOIS) :

Hospitalier + Sanatorium	86
Hospitalier + Ambulatoire	59

- TOLERANCE :	Bonne	93
	Moyenne	27
	Mauvaise	25

.../

RESULTATS DE L'ETUDE RETROSPECTIVE

Si les résultats ne peuvent en toute rigueur être comparés à ceux de l'étude randomisée, il est intéressant sans les détails, d'en connaître les principaux éléments.

1°) Les associations Rifampicine-Isoniazide, Ethambutol-Isoniazide ou Rifampicine-Ethambutol obtiennent de nombreux succès, en particulier chez d'anciens malades et constituent une chance nouvelle et réelle de guérison, mais c'est le traitement triple :

- Rifampicine,
- Ethambutol,
- Isoniazide, qui donne les résultats les plus brillants.

2°) Parmi les différents régimes thérapeutiques étudiés, le couple Rifampicine-Isoniazide présente le plus d'intolérance. La nature de la troisième médication ne jouant pas un rôle significatif.

3°) Dans cette étude, le terrain est un élément important. Le nombre de sujets tarés est élevé (54 cas) et la proportion de mauvaise tolérance est de 17 % (25 cas sur 147).

.../

CONCLUSIONS

Après la Streptomycine et l'Isoniazide, l'apparition de la Rifampicine et de l'Ethambutol a transformé le traitement de la tuberculose.

La première, par son activité sur le bacille de Koch, très supérieure à celle de toutes les médications antérieurement connues, la seconde par une activité certaine associée à une excellente tolérance l'une et l'autre par les associations qu'elles permettent.

L'étude randomisée que nous présentons, confirme la grande activité du couple Isoniazide-Rifampicine qui obtient les meilleurs résultats radiologiques et bactériologiques. L'association Isoniazide-Ethambutol donnant elle aussi satisfaction avec, il faut le souligner, une remarquable tolérance.

La combinaison Rifampicine-Ethambutol-Isoniazide est incontestablement la plus efficace en raison surtout de la négativation très rapide des cultures.

L'introduction des deux nouveaux médicaments donnent aux anciens malades une chance de guérison parfois inespérée. Le traitement triple offrant aux malades récents, à bacilles sensibles, la quasi certitude de guérir totalement, quelque soit l'étendue de leurs lésions, sans préjuger des conséquences des séquelles de la maladie.

L'efficacité de ces deux drogues ne doit pas nous faire oublier l'existence d'incidents parfois dramatiques et de pronostic souvent imprévisible dont la prévention exige une surveillance rigoureuse et régulière.

.../

C'est à ce prix que l'on peut espérer contribuer à l'élimination en tant que fléau social de cette affection dont l'éradication n'est à l'heure actuelle, qu'un espoir.

BIBLIOGRAPHIE

1 - ADAMSON R. H.
Antitumour activity of two antiviral drugs - Rifampicin and Tilorone - Lancet, 1971, 1, 398.

2 - AUGIER J., PARROT R., MARCHAL G., GILLET P.
Evolution bactériologique comparée chez deux groupes de tuberculeux pulmonaires graves, l'un traité par une association à base de Rifampicine, l'autre, par une association à base d'I. N. H.
Rev. Tuberc. Pneu., 1969, 33, 414.

3 - BERNARD Et., ABADI O., PRETET.
Enquête sur les résultats du traitement de routine de 1 199 tuberculeux pulmonaires traités pour la première fois.
XXe conférence internationale de la tuberculose. Un vol. 397 p., HOLM, édit., 1970.

4 - BERNARDIS A. et Al, Argentina.
Treatment of pulmonary tuberculosis with isoniazid and ethambutol.
El dia medico (Buenos-Aires), 1972, -730-731.

5 - BOBROWITZ I. D.
Comparison of Ethambutol-I.N.H. versus I.N.H.-PAS in original treatment of pulmonary tuberculosis.
Ann. N. Y. Acad. Sc., 1966, 135, 921.

6 - BOBROWITZ I. D.
Ethambutol compared to Streptomycine in original treatment of advanced pulmonary tuberculosis.
Chest, 1971, 60, 1, 14-21.

7 - BONNAUD G., BARIETY M.
Rifampicine : première étude des dosages plasmatiques au cours des traitements prolongés chez les tuberculeux pulmonaires.
Rev. Tuberc. Pneum., 1968, 32, 991.

.../

8 - BOSSE J. L.
Accidents hépatiques de la Rifampicine.
Thèse, Angers, 1971.

9 - BROCARD H., AKOUN G., DEPIERRE A., MUON N., TOBE F. M.
Le traitement de la tuberculose pulmonaire par la Rifampicine.
Rev. Tuberc. Pneum., 1969, 33, 211.

10 - BROUET G., MODAI J., VERGEZ P.
Essais cliniques de la Rifampicine en monothérapie - étude des taux sériques.
Rev. Tuberc. Pneum., 1969, 33, 27.

11 - BROUET G.
L'expérience française de la Rifampicine.
XXe conférence internationale de la tuberculose.
Un vol. 397 p., HOLM, édit., 1970.

12 - BROUET G.
Action thérapeutique des nouveaux antibiotiques.
XVIe congrès national de la tuberculose et des maladies respiratoires.
Masson édit. Bordeaux 1970, 163-200.

13 - BURIN A.
L'Ethambutol en pratique hospitalière.
G. M. de France, 1972, 79, supplt. au N° 38, 7369-7373.

14 - BURNS J. J., CONNEY A. H., KOSTER R.
Stimulatory effect of chronic drug administration on drug metabolizing enzymes in liver microsomes.
Ann. N. Y. acad. Sci., 1963, 104-881-893.

15 - CANETTI G., RIST N. et GROSSET J.
Mesure de la sensibilité du bacille tuberculeux aux drogues antibacillaires par la méthode des proportions.
Rev. Tuberc. Pneumol., 1963, 27, 217-272.

16 - CANETTI G. et Coll.
Some comparative aspects of Rifampicin and Isoniazid.
Tubercle, 1968, 49, 367.

17 - CANETTI G., KACZNIERZAK A., LE LIRZIN M.
Un classement des drogues antituberculeuses selon les taux sanguins chez l'homme.
Rev. Tuberc. Pneumol., 1971, 35, 1, 5-38.

18 - CANETTI G., GROSSET J., LE LIRZIN M.
La stérilisation des lésions tuberculeuses sous chimiothérapie chez l'homme.
XXe conférence internationale de la tuberculose. Un vol. 397 p
HOLM, édit., 1970.

19 - CHARPIN J.
Perspectives actuelles en phtisiologie.
Rev. Praticien, 1972, 22, 30 bis.

.../

20 - CHEBAT J., ISRAEL-ASSELAIN R.
Etude analytique des antibiotiques antituberculeux.
Revue de Médecine, 1972, 4, 185.

21 - CLARK J., WALLACE A.
The susceptibility of mycobacteria to rifamide and rifampicin.
Tubercle, 1967, 48, 144.

22 - CONSTANS P., MORIN Y., SAINT-PAUL M., BONNAUD G., COURY C. et BARIETY M.
56 tuberculoses pulmonaires récentes traitées par l'association Rifampicine Isoniazide selon une expérimentation codifiée
Rev. Tuberc. Pneum., 1969, 33, 145.

23 - CONSTANS P., MORIN Y., SAINT-PAUL M., BONNAUD G., COURY C., BARIETY M.
L'association Rifampicine-Isoniazide (résultats bactériologiques et radio-cliniques du traitement de 56 tuberculoses pulmonaires récentes).
Rev. tuberc. et Pneumol., 1969, 33 bis, 147-154.

24 - COURY Ch., CONSTANS P., PARROT R., BARON A.
Résultats du traitement par Rifampicine-Isoniazide chez 100 tuberculeux à bacilles sensibles, en expérimentation contrôlée pendant 6 à 24 mois.
Rev. Tuberc. et Pneumol., 1970, 34, 5, 688.

25 - COURY Ch., CONSTANS P., COLETSOS P.
La tuberculose pulmonaire et son traitement.
Un vol., 329 p., Maloine édit., 1970.

26 - COURY Ch., CONSTANS P.
Les modalités nouvelles du traitement de la tuberculose pulmonaire.
Thérapeutique, 1972, 48, (1) ; 43-46.

27 - DANIEL T. M.
Rifampicin - a major new chemotherapeutic agent for the treatment of tuberculosis.
New England J. Med., 1969, 280, 615.

28 - DAILLOUX M., DE LAVERGNE E.
Action de l'Ethambutol et de la Rifampicine vis-à-vis de 517 souches de mycobactéries isolées de produits pathologiques humains.
G. M. de France, 1972, 79, supplt. au N° 38, 7287-7294.

29 - DECROIX G. et Coll.
Taux sanguin de Rifampicine chez les tuberculeux cirrhotiques.
Rev. Tuberc. Pneumol., 1972, 36, 1003-1009.

30 - DELAUDE A.
Modalités actuelles du traitement de la tuberculose.
Rev. Méd. Toulouse, 1973, 9, 1, 47-70.

31 - DELAUDE A., ALBAREDE J. L., GIRARD M., DIRAT J., Mme PUEL J.
L'ETHAMBUTOL médication antituberculeuse nouvelle.
Rev. Tuberc., 1967, 31, 1035.

.../

32 - DELAUDE A., ALBAREDE J. L.
Pharmacologie clinique de l'Ethambutol. Notre expérience de l'Ethambutol injectable.
G. M. de France , 1972, 79, Supplt. au N° 38, 7301-7305.

33 - DE RAUTLIN DE LA ROY Y., PATT F., MORICHAUBEAUCHANT G.
Taux sériques de Rifampicine avec des posologies réduites (300 mg/j).
Rev. Tuberc. Pneumol., 1971, 35, 342-356.

34 - DESERT R.
Utilisation de la Rifampicine au centre de cure de Plougonven.
Santé publique, 1972, 340, 21-24.

35 - DEVULDER B., DUTHOIT A.
Place de l'association "Ethambutol-Isoniazide" dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.
Lille médical, 3e série, 1972, XVII, 813-818

36 - DJUROVIC V., DECROIX G.
Le dosage de l'Ethambutol par la méthode microbiologique.
G. M. de France, 1972, 79, Supplt. au N° 38, 7306-7308.

37 - DONOMAE I., YAMAMOTO K.
Clinical evaluation of ethambutol in pulmonary tuberculosis.
Ann. N. Y. acad. Sc., 1966, 135, 849.

38 - FEREBEE S. H., DOSTER B. E. et MURRAY F. J.
Ethambutol : a substitute for para-aminosalicylic acid in regimens for pulmonary tuberculosis.
Ann. N. Y. acad. Sc., 1966, 135, 910.

39 - FERNET M.
Pharmacologie de l'Ethambutol et de la Rifampicine.
Vie Médicale, 1973, 21, 2627-2632.

40 - FOX W.
Changing concepts in the chemotherapy of pulmonary tuberculosis
Amer. Rev. Resp. Dis., 1968, 97, 767.

41 - FREOUR P., TESSIER R., MONMAYOU R., CHOMY P., BERNADOU J., CHILDER H., PUISSANT M.
Premiers résultats du traitement de la tuberculose pulmonaire de l'adulte par l'Ethambutol.
Rev. Tuberc., 1967, 31, 7, 1066-1078.

42 - FREOUR P., BERNADOU M., CHOMY P., BOLLINELLI J., WANOU J. J.
Rifampicine, Isoniazide et Streptomycine. Résultats thérapeutiques dans les tuberculoses pulmonaires de première atteinte.
Rev. Tuberc. et Pneumol., 1970, 34, 5, 698.

43 - FREOUR P.
L'Ethambutol dans le traitement de la tuberculose pulmonaire, hier, aujourd'hui et demain.
G. M. de France, 1972, 79, Supplt. au N° 38, 7384-7388.

.../

44 - GERMAIN J., BARRAU L., MERYLEN P.
Contribution à l'étude de l'Ethambutol en station sanatoriale.
Rev. Tuberc., 1968, 32, 1, 106-11.

45 - GERNEZ-RIEUX Ch., TACQUET A., DEVULDER B., DEBRUYNE J.
Les mycobactérioses humaines. Rapport au XVIe congrès national de la tuberculose et des maladies respiratoires.
Un vol. Masson et Cie édit., 1970.

46 - GERNEZ-RIEUX Ch., TACQUET A., VOISIN C. (Lille)
L'Ethambutol dans le traitement de la tuberculose pulmonaire de l'adulte. Tolérance et activité thérapeutique chez 150 malades.
La presse Médicale, 76, 26, 1286.

47 - GROSSET J., BISMUTH R., SORS Ch.
Taux sériques d'Ethambutol après administration orale et parentérale.
G. M. de France, 1972, 79, Supplt. au N° 38, 7309-7311.

48 - GRUMBACH F.
Activité antituberculeuse chez la souris de l'Ethambutol (dextro 2 2-éthylène diimino-di-1-butanol) en association avec l'Isoniazide.

49 - GRUMBACH F.
Activité antituberculeuse chez la souris de l'Ethambutol en association avec l'Ethionamide.
Ann. Inst. Past., 1966, 110, 1.

50 - GRUMBACH F., RIST N.
Activité antituberculeuse expérimentale de la Rifampicine dérivé de la Rifamycine S. V.
Rev. Tuberc., 1967, 31, 749.

51 - GRUMBACH F., RIST N.
Un nouvel antibiotique antituberculeux : la Rifampicine.
Vie Méd., 1968, 49, 323.

52 - GRUMBACH F.
Effet thérapeutique de l'Ethambutol (EMB) sur la tuberculose avancée de la souris à différentes doses, seul ou associé à d'autres antituberculeux. Action bactéricide et conditions d'apparition de souches résistantes.
G. M. de France, 1972, 79, Supplt. au N° 38, 7277-7281.

53 - GUIBOUT P.
Incidents et accidents thérapeutiques des médicaments antituberculeux.
Rev. Méd., 4, 199-204, 1972.

54 - GUILLERMAND J.
Interférences hépatiques de la Rifampicine.
Rev. Prat., 1970, 20, 2415-2433.

.../

55 - GYSELEN A., VERBIST L., SIMON-POUTHIER F., PRIGNOT J. et DE BRABANDERE R. (Belgique)
La Rifampicine dans le traitement d'attaque de la tuberculose pulmonaire (résultats préliminaires d'une étude coopérative).
Rev. Tuberc. Pneumol., (Paris), 1969, 33 bis, 133-134.

56 - Historique et développement des antituberculeux.
Immex, 10, 2, 251-260, 1973.

57 - HETRICK C., RAS R., TURRI M.
Rifampicin-Ethambutol in treatment of resistant pulmonary tuberculosis.
Dtsch med. Wschr, 1970, 95, 1830.

58 - HOBBY G. K., JOHNSON P. M., BOYTAR-PAPIRNYIK V. et Al
Primary drug resistance in tuberculosis in a veteran population in the United States.
Am. Rev. Resp. Disease, 1970, 102, 3, 347.

59 - HUGGIN P. M.
Ethambutol in primary chemotherapy.
XXe conférence internationale de la tuberculose.
Un vol. 397 p., HOLM édit., 1970.

60 - HUGUES F. C., MARCHE C. et MARCHE J.
Effets hépato-biliaires de l'association Rifampicine-Prothionamide. I. Etude histologique chez le rat.
Thérapie, 1970, 25, 131-136.

61 - JOHNSON R. F., HARRIS H. W., KNIGHT R. A., DUFOUR A., et WALTER Jr. J. B.
Multiple retreatment drug regimens for pulmonary tuberculosis.
Ann. N. Y. Acad. Sc., 1966, 135, 831.

62 - KERMAREC J., LECLAIRE C., BATIME J., et PERNOD J.
L'Ethambutol dans le traitement de la tuberculose. Confrontation chimique et bactériologique.
G. M. de France, 1972, 79, Supplt. au N° 38, 7295-7297.

63 - KOCHMAN S., BUREAU G., DUBOIS DE MONTREYNAUD J. M.
A propos de 5 cas d'ictères à la Rifampicine.
Presse médicale, 1971, 79, 524.

64 - KRISHNASWAMI K. V. and SESHAGIRI K.
Intermittent chemotherapy in pulmonary tuberculosis with Ethambutol and Isoniazid.
Ind. Jour. Chest Dis. : January 1973, XV, 1-8.

65 - KREIS B., BOUTONNET G.
Elévation des transaminases et ictères au cours du traitement par la Rifampicine associée à l'Isoniazide.
Rev. Tuberc., 1970, 34, 8, 1097.

66 - LAMY P., ANTHOINE D.
Intérêt de l'Ethambutol dans la tuberculose invétérée ou d'évolution torpide.
Rev. Tuberc., 1968, 32, 6, 860-870.

.../

67 - LEES A. W., ASGHER B., HASLEAM M. A., SINHAR B. N.
Jaundice after Rifampicin.
British Journal of diseases of the chest, 1970, 64, 90.

68 - LEES A. W., ALLAN G. W., SMITH J.
Toxicity from Rifampicin plus Isoniazid and Rifampicin plus Ethambutol therapy.
Tubercle, 1971, 52, 182.

69 - LEES A. W., ALLAN G. W., SMITH J., TYRREL W. F., FALLON R. J.
Rifampicin plus Isoniazid in initial therapy of pulmonary tuberculosis and Rifampicin and Ethambutol in retreatment cases.
Chest, 1972, 61, 579.

70 - LEIBOLD J. E.
The ocular toxicity of Ethambutol and its relation to dose.
Ann. N. Y. Acad. Sc., 1966, 135, 1004.

71 - LE LIRZIN M.
Modalités d'apparition de la résistance du bacille tuberculeux à l'Ethambutol. Discussion en fonction des taux sériques.
G. M. de France, 1972, 79, Supplt. au N° 38, 7282-7286.

72 - LE MELLETIER J.
Médications et orientation nouvelles dans le traitement médical de la tuberculose.
G. M. de France, 1970, 77, 6, 1307.

73 - LE MELLETIER J. et LAINE J. L.
Traitement de la tuberculose pulmonaire commune. Protocole et premiers résultats d'une étude comparative randomisée.
G. M. de France, 1972, 79, Supplt. au N° 38, 7352-7356.

74 - LESOBRE R., RUFFINO J., TEYSSIER L., ACHARD F., BREFORT G.
Les ictères au cours du traitement par la Rifampicine (12 observations).
Rev. Tuberc. Pneumol., 1969, 33, 393.

75 - LESOBRE R., FREY N.
Place de l'Ethambutol associé à l'Isoniazide ou à la Rifampicine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.
Thérapeutique, 1971, 47, 387.

76 - LONG E. R.
The chemistry and chemotherapy of tuberculosis.
The Williams and Wilkins Company, third edition, 1958.

77 - LOTTE A., PERDRIZET S.
Connaissance des facteurs de risques et orientation de la lutte antituberculeuse.
Rev. Praticien, 1972, 3, 355;

78 - LOZE A.
Résistance des Mycobactéries à la Rifampicine ou à l'Ethambutol.
Bull. Mém. Soc. Méd. Passy, 1970.

.../

79 - LUTZ A., BERGER M. A.
Données expérimentales sur l'action antituberculeuse in vitro et in viro du D-2, 2' (éthylène diimino) - di-1-butanol.
Ann. Inst. Pasteur, 1962, 103, 216-221.

80 - MACQUET V. et Coll.
La Rifampicine - étude de son activité antituberculeuse et de sa tolérance.
Lille méd., 1972, 17, 5, 755-761.

81 - MAGGI N., PASQUALUCCI C. R., BALLOTTA R., SENSI P.
Rifampicin : a new orally active Rifamycin.
Chemotherapia, 1966, 11, 285.

82 - MARCHE J., HUGUES F. C., GRAISLEY B., et All.
Les hépatites ictérigènes au cours des traitements associant Isoniazide et Rifampicine.
Rev. Tuberc. Pneumol., 1971, 35, 55.

83 - MARION L.
Evolution des résistances à l'entrée en sanatorium, conséquences thérapeutiques.
G. M. de France, 1972, 79, Supplt. au N° 38, 7377-7383.

84 - MARTIN-LALANDE J., JAUBERTIE R., DJEBBAR A., PHAM TRONG QUYEN.
Ethambutol, Rifampicine : tuberculostatiques majeurs.
Rev. Tuberc., 1969, 33, 1, 95-111.

85 - MEYER A., NADJAR-FOSSE G.
L'association Ethambutol-Ethionamide ou Ethambutol-Prothionamide dans certaines formes de tuberculose pulmonaire.
Rev. Tuberc., 1969, 33, 2, 251-258.

86 - MEYER A.
Nouveaux médicaments de la tuberculose : la Rifampicine et l'Ethambutol.
Rev. Praticien, 1970, 31 bis, 124.

87 - MORERE P., STAIN J. P., CHAUVET M. C., LUCE J. P., LE PROVOST J.
Essais cliniques de la Rifadine (Rifampicine).
Rev. Tuberc. Pneumol., 1970, 34, 403.

88 - MORERE P., BOUREILLE J., MATRAY F. et All.
Etude des fonctions hépatiques chez les malades traités par la Rifampicine.
Rev. Tuberc. Pneumol., 1970, 34, 403.

89 - NEWMANN R., DOSTER B., MURRAY F. J., et All.
Rifampicin in initial treatment of pulmonary tuberculosis.
A U. S. public Health Service Tuberculosis Therapy Trial.
Am. Rev. Resp. Disease, 1971, 103, 461.

90 - NILSSON B. S.
Rifampicin : an immunosupressant ?
Lancet, 1971, 2, 374.

.../

91 - NITTI V., CARENA E., DELLI VENERI F.
Rifampicin in association with Isoniazid, Streptomycin and Ethambutol, respectively, in the initial treatment of pulmonary tuberculosis.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1965, 91, 772-773.

92 - NORVAL C., OURY M.
Les accidents de l'Ethambutol.
Vie Médicale, 1973, 21, 2655-2658.

93 - OKA S., KONNO K., KUDO S., MUNAKATA K., YAMAGUCHI S., CHIZUMI K.
Clinical studies on Ethambutol.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1965, 91, 762-763.

94 - OURY M., HERMANN P., BIGORGNE J., RIVAIN A.
Dépistage systématique des effets oculaires de l'Ethambutol.
G. M. de France, 1972, 79, Supplt. au N° 38, 7332-7337.

95 - PAPILLON F.
Les conditions d'emploi et les résultats du traitement par la Rifampicine et l'Ethambutol.
Vie Médicale, 1973, 21, 2635-2641.

96 - PARROT R., LAFONT P., GILLET P.
La tuberculose : effets bactériologiques et côut du traitement.
Vie Médicale, 1973, 21, 2643-2650.

97 - PARROT R., AUGIER C., AUROY C. et Coll.
Evolution bactériologiques constatée chez 406 tuberculeux pulmonaires traités par des associations diverses comprenant ou non de la Rifampicine ou l'Isoniazide.
Rev. Tuberc. et Pneumol., 1970, 34, 5, 709.

98 - PEETS E. A., SWEENEY W. M., PLACE V. A., BUYSKE D. A.
The absorption, excretion and metabolic fate of Ethambutol in Man.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1965, 91, 51-58.

99 - PERNOD J., SOUQUET R., BATIME J., JOSPIN G., LE REST F. P.
Intérêt de l'Ethambutol injectable dans le traitement d'attaque de la tuberculose pulmonaire.
Journal thérapeutique, 1971, 2, 1, 53.

100 - PINES A.
Treatment of drug-resistant tuberculosis and preliminary results obtained with Rimactane.
A symposium on Rimactane, Basle, Nov. 1968, 1 vol. P. 96.

101 - PLACE J. A., THOMAS J. P.
Clinical pharmacology of Ethambutol.
Am. Rev. Resp. diseases, 1963, 87, 901.

.../

102 - PLACE J. A., PEETS E. A., BUYSKE D. A., LITTLE R.R.
Metabolic and special studies of Ethambutol in normal volunteers and tuberculous patients.
Ann. N. Y. Acad. Sci., 1966, 135, 775-795.

103 - PIERON R. et Coll.
Ictères et Rifampicine (à propos de 9 observations).
Méd. Interne, 1972, 7, 1, 43-62.

104 - PIERON R., MARIEN C.
Les accidents de la Rifampicine.
Vie Médicale, 1973, 21, 2659-2668.

105 - PIERON R.
Indications et contre-indications de la Rifampicine.
Feuillets méd., 1972, 38, 39-47.

106 - PIERON R.
Apports et complications des derniers traitements antituberculeux en particulier de la Rifampicine.
Rev. de Médecine, 1973, 19, 1223-1231.

107 - PILHEU J. A.
Ambulatory treatment of pulmonary tuberculosis with Ethambutol-Isoniazid.
Chest, 1970, 58, 497.

108 - PLOMTEUX G., TOULET J., VITEAU J. M., ABIVEN M., BONFANTE Melle
Tolérance hépatique chez l'homme de l'association Rifampicine-Isoniazide.
Ann. Gastr-entérol. Hépatologie, 1971, 7, 1-24.

109 - POSTLETHWAITE et Al.
Hyperuricemia due to Ethambutol.
New England Jour. of Méd., April 1972, 286, (14), 761-762.

110 - PUJET J. C., PUJET C.
Dosages sanguins et humoraux de l'Ethambutol administré par perfusion intraveineuse.
Bordeaux Médical, 1972, 10, 1215-1222.

111 - PUJET J. C., PUJET C.
Diffusion et concentration de l'Ethambutol au niveau du sang, des séreuses et du poumon (tolérance oculaire).
G. M. de France, 1972, 79, Supplt. au N° 38, 7312-7316.

112 - PYLE M. M.
Ethambutol in the retreatment and primary treatment of tuberculosis : a four year clinical investigation.
Ann. N. Y. Acad. Sc., 1966, 135, 835.

113 - PYLE M. M., PFUETZE K. H., PEARLMAN M. D., DE LA HUERGA J., HUMBLE R. H.
A four clinical investigation of Ethambutol in initial and retreatment of tuberculosis : efficacity, toxicity and bacterial resistance.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1966, 93, 428-441.

.../

114 - RADNER D. B.
Changing concepts in treatment of tuberculosis.
Chest, 1972, 61, 520.

115 - ROSENKRANZ H. S.
Rifampicin and multiple scerosis.
Lancet, 1972, 2, 7791, 1370.

116 - SACKMANN M.
The serum concentration of bacterial antibiotics (Rifampicin, Cephalodorin) in relation to the low resistance period in experimental infections.
Chemotherapy, 1971, 16, 203.

117 - SALTIEL J. C.
Etude analytique des médicaments antituberculeux.
EMC Poumon, 1970, 6032, B 10.

118 - SERGEANT Y. H., CAMART G.
Toxicité oculaire de l'Ethambutol.
G. M. de France, 1972, 79, Supplt. au N° 38, 7345-7348.

119 - SERROU B., SOLASSOL Cl., KARCENTY L., JOYEUX H., PUJOL H.
Action immunodépressive de la Rifampicine.
Nouv. Presse Méd., 1972, 19, 1295.

120 - SHARMA G. S. and Coll.
Ethambutol and Isoniazid in the treatment of pulmonary tuberculosis.
Ind. Jour. Chest Dis., 1973, XV, I, 1-6.

121 - SISTER MARY AQUINAS, CITRON K. M., Hong-Kong.
Rifampicin, Ethambutol and Capreomycin in pulmonary tuberculosis : the result of two years chemotherapy.
Tubercle, 1972, 53, 156-165.

122 - SMITH J., TYRELL W. F., GOW A., ALLAN G.W., LEES A. W.
Hepatoxicity in Rifampicin-Isoniazid treated patents related to their rate of Isoniazid inactivation.
Chest, 1972, 61, 587.

123 - SOFFER A.
Tuberculosis in this decade.
Chest, 1972, 61, 517.

124 - SORS Ch., GROSSET J.
Incidence des données biologiques sur la place de l'Ethambutol en thérapeutique antituberculeuse.
G. M. de France, 1972, 79, Supplt. au N° 38, 7360-7363.

125 - SUNAHARA S.
A study of Ethambutol as a supplement to standard triple drug regimen.
XXe conférence internationale de la tuberculose. Un vol. 397p. HOLM édit., 1970.

.../

126 - TACQUET A., DEVULDER B.
L'Ethambutol dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.
Rev. Tuberc., 1968, 32, 5, 729-748.

127 - TACQUET A. et Coll.
Pharmacocinétique et tolérance rénale de la Rifampicine.
Lille méd., 17, 10, 1366-1377, 1972.

128 - TARANGER J., GIRBAL J. P. et GIACCHERO G.
Rifampicine et fonctions hépatiques. A propos de 72 ponctions-biopsies.
Rev. Tub. Pneumol., 1970, 34, m. 717-720.

129 - THOMAS J. P., BAUGHN C. O., WILKINSON R. G., SHEPHERD R. G.
A new synthetic compound with antituberculous activity in mice : Ethambutol (dextro-2,2', éthylène-diimino, di-1 Butanol).
Amer. Rev. Resp. Dis., 1961, 83, 891-893.

130 - TRICOIRE J., MARECAUX L.
La Rifampicine : son intérêt et ses limites dans les tuberculoses chroniques ou graves d'emblée avec ou sans Ethambutol associé.
Rev. Tuberc., 1969, 33, 2, 226-241.

131 - TUCHAIS E., SIMARD Cl., PILLOT J. et OURY M.
Histologie d'hépatites observées au cours de traitements par Rifampicine. Comparaison avec les résultats de la recherche de l'antigène australien.
Rev. Tub. Pneumol., 1971, 35, 185-195.

132 - VERIN Ph., PESME D., YACOUBI M. et MORAX S.
Toxicité oculaire de l'Ethambutol.
Arch. Ophtal., 1971, 31, 669-685.

133 - WEILL G., VARIN E., LEVY A., STOECKEL Ch.
Evolution bactériologique et radiologique de 70 tuberculeux pulmonaires traités par Rifampicine.
Rev. Tuberc. Pneum., 1969, 33, 279.

134 - WILKINSON R. G., SHEPHERD R. G., THOMAS J. P. et BAUGHN C.
Stereospecifity in a new type of synthetic antituberculous agents.
J. Am. Chem. Soc., 1961, 83, 2212.